

УДК 544.412.2:615.322:542.61:582.94



ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ ГИДРОЛИЗА БАЙКАЛИНА ПРИ ЕГО ЭКСТРАКЦИИ ИЗ КОРНЕЙ ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО

Н.Н. Бойко¹, Д.И. Писарев¹, Е.Т. Жиликова¹, А.Ю. Малютин¹,
О.О. Новиков², М.А. Бочарникова¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования научно-исследовательский университет «Белгородский государственный университет»

Министерства образования и науки РФ

308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Российский университет дружбы народов»,

117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8/2

E-mail: boykoniknik@gmail.com

Получено 11.04.2019

Рецензия 1 29.04.2019

Рецензия 2 03.05.2019

Принята к печати 07.06.2019

Цель. Изучить кинетику гидролиза байкалина при его экстракции из корней шлемника байкальского.

Материалы и методы. Корни шлемника байкальского с размером частиц 0,1-0,5 мм. Используемый метод экстракции – простая мацерация в течение заданного промежутка времени, при соотношении сырья: экстрагент 1:10 м/о и температуре $24 \pm 1^\circ\text{C}$. Содержание байкалина и байкалеина анализировали с помощью обратно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ) при длине волны 275 нм. Экстрагент: водные растворы этанола 26, 43, 59, 72, 81, $97 \pm 1\%$ об. Время настаивания от 1 до 24 часов.

Результаты. Экспериментальные точки зависимости концентрации байкалина в извлечении от времени настаивания для этанола с концентрацией 43 и 72% об., хорошо аппроксимируются линейным уравнением в координатах $\ln C = f(t)$. Коэффициент детерминации более $R^2 > 0,99$. Рассчитано время полураспада байкалина в этаноле с концентрацией 43 % об., которое составило $4,6 \pm 0,5$ часа, в этаноле с концентрацией 72% об., данный показатель равен $42,3 \pm 1,8$ часа.

Заключение. Изучена кинетика гидролиза байкалина при его экстракции из корней шлемника байкальского с помощью этанола с концентрацией 43 и 72% об. Установлено, что процесс гидролиза байкалина хорошо описывается кинетическим уравнением первого порядка. Найдены константы процесса гидролиза байкалина во время его экстракции из корней шлемника байкальского с помощью этанола различной концентрации. Даны рекомендации по оптимизации технологии выделения байкалина или байкалеина из корней шлемника байкальского.

Ключевые слова: корень шлемника байкальского, байкалин, байкалеин, гидролиз, реакция первого порядка, время полураспада

Для цитирования: Н.Н. Бойко, Д.И. Писарев, Е.Т. Жиликова, А.Ю. Малютин, О.О. Новиков, М.А. Бочарникова. Изучение кинетики гидролиза байкалина при его экстракции из корней шлемника байкальского. *Фармация и фармакология*. 2019;7(3): 129-137. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-3-129-137

© Н.Н. Бойко, Д.И. Писарев, Е.Т. Жиликова, А.Ю. Малютин, О.О. Новиков, М.А. Бочарникова, 2019

For citation: N.N. Boyko, D.I. Pisarev, E.T. Zhilyakova, A.Yu. Maljutina, O.O. Novikov, M.A. Bocharnikova. Study of baicalin hydrolysis kinetics in the process of its extraction from scutellaria baicalensis georgi roots. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(3):129-137. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-3-129-137

STUDY OF BAICALIN HYDROLYSIS KINETICS IN THE PROCESS OF ITS EXTRACTION FROM SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI ROOTS

Nikolay N. Boyko^{1*}, Dmitriy I. Pisarev¹, Elena T. Zhilyakova¹, Anastasya Yu. Maljutina¹,
Oleg O. Novikov², Marina A. Bocharnikova¹

¹ Belgorod National Research University, 85, Pobeda St., Belgorod, Russia, 308015

² Peoples' Friendship University of Russia, 8/2, Miklukho-Maklay St., Moscow, Russia, 117198

* Corresponding author: Nikolay N. Boyko. E-mail: boykoniknik@gmail.com

Received 11.04.2019

Review 1 29.04.2019

Review 2 03.05.2019

Accepted for publication: 07.06.2019

The aim of this study was to investigate the kinetics of baicalin hydrolysis in the process of its extraction from *Scutellaria baicalensis* Georgi roots.

Materials and methods. For the studies, *Scutellaria baicalensis* Georgi roots with a particle range of 0.1–0.5 mm were used. The method of extraction was a simple maceration during a specified period of time, the ratio of plant raw material : extractant was 1:10 w/v at the temperature of $24 \pm 1^\circ\text{C}$. Baicalin and baicalein contents were analyzed by reverse phase high performance liquid chromatography (RP HPLC) at the analytical wavelength of 275 nm. The extractant was a water solution of ethanol 26, 43, 59, 72, 81, $97 \pm 1\%$ v/v. The time of the extraction was from 1 to 24 hours.

Results. The experimental points of dependency of baicalin concentration in the extract on the time of extraction for ethanol solutions with a concentration of 43 and 72% v/v are closely approximated by a linear equation in coordinates $\ln C = f(t)$. The value of determination coefficient is more than $R^2 > 0.99$. Half lifetime for baicalin has been calculated: for ethanol with the concentration of 43% v/v it is 4.3 ± 0.7 hours, and for ethanol with the concentration of 72% v/v it is 42.3 ± 1.8 hours.

Conclusion. Baicalin hydrolysis kinetics in the process of its extraction from *Scutellaria baicalensis* Georgi roots with 43 and 72% v/v ethanol concentration. has been studied. It has been established that the process of baicalin hydrolysis is well described by the first order kinetic equation. The constants of baicalin hydrolysis during its extraction from *Scutellaria baicalensis* roots with ethanol having different concentrations have been calculated. Recommendations on technology optimization for baicalin or baicalein extraction from *Scutellaria baicalensis* Georgi roots have been given.

Keywords: *Scutellaria baicalensis* Georgi roots, baicalin, baicalein, hydrolysis, first order reaction, half lifetime

ВВЕДЕНИЕ

Шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis* Georgi) это растение семейства Яснотковые (*Lamiaceae*), распространен в Российской Федерации на Забайкалье, Приамурье, Приморье, растет также в Монголии и Китае. Сырьем для медицинских целей является корень.

В корне содержатся флавоноиды (байкалин более 9%, байкалеин до 5%, вогозид до 4%, вогонин до 0,7%, скутелляреин и др.), стероиды (ситостерин, стигмастерин и др.), кумарины и др. [1, 2].

Биологически активные вещества из корня шлемника байкальского проявляют различные ценные фармакологические эффекты. Они воздействуют на центральную нервную систему (проявляют седативный, гипотензивный, антиконвульсивный эффекты), полезны для печени (проявляют гепатозащитную и антиоксидантную активность), снижают процессы воспаления, угнетают рост патогенных микроорганизмов (бактерии, вирусы), имеют цитотоксический эффект на различные клеточные линии опухолей и др. [3–18].

Таким образом, БАВ из данного вида растительного сырья обладают ценными фармакологическими свойствами, а исследования в области технологии их выделения являются актуальными.

Из литературных источников известно, что вид экстрагента, температура и время экстракции очень сильно влияют на качественный и количественный состав получаемого экстракта [19, 20].

Это обусловлено присутствием активного фермента бета-глюкуронидазы в клетках корня шлемника байкальского, который при смачивании сырья экстрагентом, содержащего воду начинает активно гидролизовать байкалин до его агликаона (байкалеина) и глюкуроновой кислоты [21].

Данное обстоятельство следует учитывать при разработке методов контроля качества данного вида сырья, а также технологии выделения БАВ.

Поэтому представляло интерес изучение процесса гидролиза байкалина во время его экстракции из корней шлемника байкальского. При этом полученная информация может стать отправной точкой для

дальнейших исследований в оптимизации технологии выделения БАВ из данного вида сырья.

Цель исследования – изучить кинетику гидролиза байкалина при его экстракции из корней шлемника байкальского.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

Корни шлемника байкальского приобретались в ООО Аптека «Лекарственные растения», г. Харьков, Украина, серия № 921217, срок годности до IX/2020 года. Для исследований корни измельчались до размера частиц 0,1–0,5 мм с помощью высокоскоростного измельчителя HC-500Y, Китай.

Метод экстракции

В исследованиях использовали простую мацерацию в течение заданного промежутка времени, при соотношении сырье : экстрагент 1:10 м/о и температуре $24 \pm 1^\circ\text{C}$, для этого точную навеску 1,0 г измельченного ЛРС помещали в герметичный флакон, заливали 10,0 мл экстрагента, закупоривали и оставляли для настаивания на требуемый промежуток времени, затем извлечение сливали, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 мин и передавали на анализ содержания байкалина и байкалеина. Извлечение перед анализом дополнительно центрифугировали при 13 000 об/мин в течение 5 мин. В качестве экстрагента использовали водные растворы этанола 26, 43, 59, 72, 81, $97 \pm 1\%$ об.

Пробоподготовка

Анализ исходного содержания байкалина и байкалеина в растительном сырье проводили с помощью метода простой мацерации при следующих условиях: экстрагент – этанол 43% об., соотношение сырье : экстрагент около 1:50 м/о, время экстракции

30 мин, температура экстракции $95 \pm 5^\circ\text{C}$ (водяная баня). Точную навеску 1,0 г измельченного растительного сырья помещали в колбу, заливали 50,0 мл экстрагента, колбу соединяли с обратным холодильником и экстрагировали 30 мин на водяной бане, затем колбу охлаждали, извлечение сливали, растительное сырье промывали дополнительно экстрагентом 5,0 мл, полученный слив объединяли с основной массой извлечения и взвешивали. Суммарное извлечение анализировали с помощью метода обратно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ). Плотность извлечения определяли по методу 1, согласно ОФС.1.2.1.0014.15 [22].

Содержание байкалина и байкалеина в растительном сырье ($X_{1,2}\%$), рассчитывали по формуле (1):

$$X_{1,2} = \frac{C \cdot M \cdot 100}{m \cdot \rho} \quad (1)$$

где:

C – концентрация байкалина или байкалеина, г/мл;

M – масса извлечения, г;

m – масса растительного сырья; г;

ρ – плотность извлечения, г/мл.

Метод анализа

Содержание байкалина и байкалеина в извлечениях анализировали с помощью ОФ ВЭЖХ. Анализ проводили на хроматографе фирмы «Agilent Technologies», серии «Agilent 1200 Infinity», производства США. Более подробно условия анализа описаны в работе [23].

В качестве веществ стандартов использовали байкалеин и байкалин ФСО ГФУ, содержание $\geq 95,0\%$. Аналитическая длина волны 275 нм.

Основные параметры валидации метода анализа и пригодности ОФ ВЭЖХ системы для определения байкалеина и байкалина представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Основные параметры валидации метода анализа и пригодности ОФ ВЭЖХ системы для определения байкалеина и байкалина

Параметр	Фармакопейное ограничение [22]	Байкалин	Байкалеин
Время удерживания, мин*	–	$22,6 \pm 0,5$	$29,4 \pm 0,5$
Фактор асимметрии	0,8–1,5	1,35	0,94
Разрешение между пиками	$\geq 1,5$	1,58	1,62
Относительное стандартное отклонение, RSD, %	$\leq 2,0$	1,6	1,5
LOD, г/мл	–	$2,9 \cdot 10^{-5}$	$3,9 \cdot 10^{-6}$
LOQ, г/мл	–	$8,8 \cdot 10^{-5}$	$1,2 \cdot 10^{-5}$
Коэффициент детерминации, r^2	$\geq 0,98$	0,9992	0,9999
Линейное регрессионное уравнение, C (г/мл) = $f(S(\text{мПЕ} \cdot \text{сек}))$	–	$C = (2,52 \pm 0,10) \cdot 10^{-7} \cdot S$	$C = (1,78 \pm 0,01) \cdot 10^{-7} \cdot S$

* Примечание. Среднее значение и его ошибку ($X \pm \Delta X$) вычисляли при числе повторов $n=3$ и уровне значимости $P=0,95$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1, представлена хроматограмма извлечения при определении содержания байкалина и

байкалеина в растительном сырье согласно пункта «Пробоподготовка» в разделе «Материалы и методы».

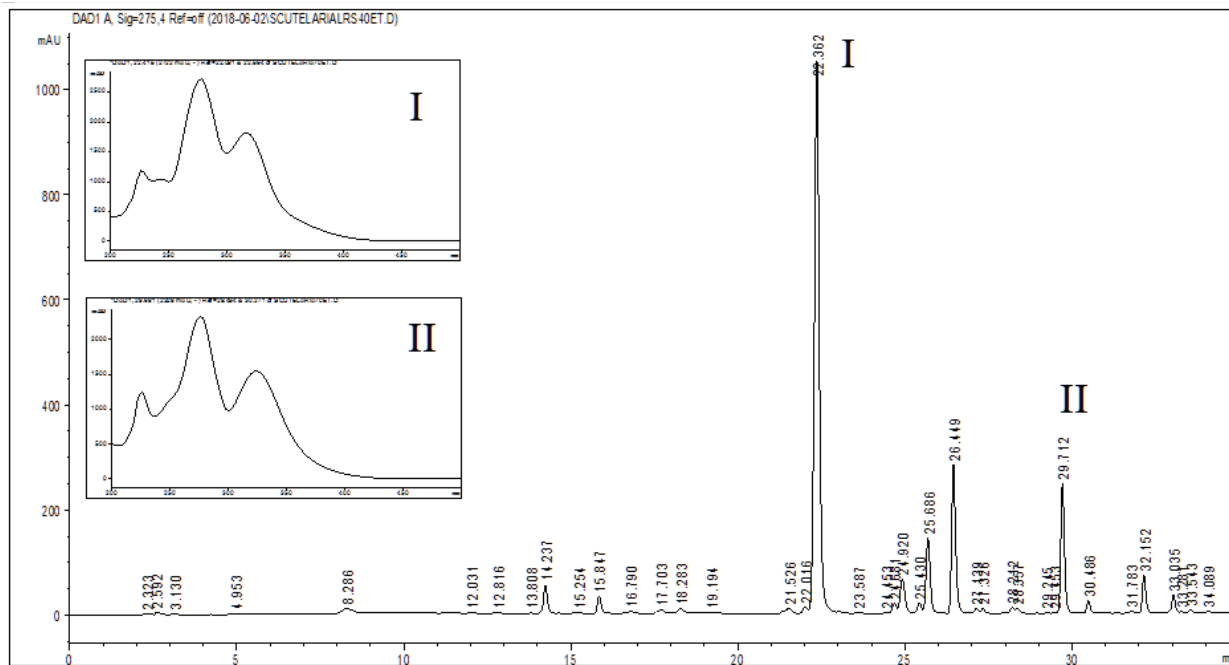


Рисунок 1 – Хроматограмма извлечения при определении содержания байкалина и байкалеина в растительном сырье

Примечание: аналитическая длина волны 275 нм; I – байкалин; II – байкалеин.

Как видно из рис. 1, в полученном извлечении доминирует байкалин (I) (время удерживания 22,4 мин). После подстановки полученных экспериментально значений площади пика байкалина/байкалеина в уравнение регрессии (табл. 1), рассчитывали концентрацию данных веществ в извлечении, затем проводили расчет их содержания в исходном сырье по уравнению (1). Исходное содержание байкалина в растительном сырье составляло – $14,8 \pm 0,7\%$ масс., байкалеина – $1,89 \pm 0,09\%$ масс.

На рис. 2, представлена хроматограмма извлечения при аналитической длине волны 275 нм, на основе этанола 72% об., которое было получено при времени настаивания $13,3 \pm 0,2$ часа, температуре $24 \pm 1^\circ\text{C}$ и соотношении сырье : экстрагент 1:10 м/о.

Как видно из рис. 2, в полученном извлечении

доминируют два вещества байкалин (I) и байкалеин (II), хотя в исходном сырье доминировал только байкалин. Следовательно, за $13,3 \pm 0,2$ часа настаивания произошел гидролиз байкалина с образованием значительного количества байкалеина.

Результаты ОФ ВЭЖХ анализа выхода байкалеина и байкалина в извлечения для различных концентраций этанола при тех же условиях ($13,3 \pm 0,2$ часа настаивания при температуре $24 \pm 1^\circ\text{C}$ и соотношении сырье:экстрагент 1:10 м/о), представлены на рис.3.

Выход байкалина рассчитывали к его исходной величине в ЛРС. Выход байкалеина (X_3), рассчитывали в пересчете на его гипотетическое содержание в сырье при условии, что весь байкалин (X_1), превратился в него ($X_3 = X_2 + X_1 \cdot Mr_2 / Mr_1 = 1,89 + 14,8 \cdot 270,2 / 446,4 = 10,9\%$ масс.). Число повторов $n=3$, уровень значимости $P=0,95$.

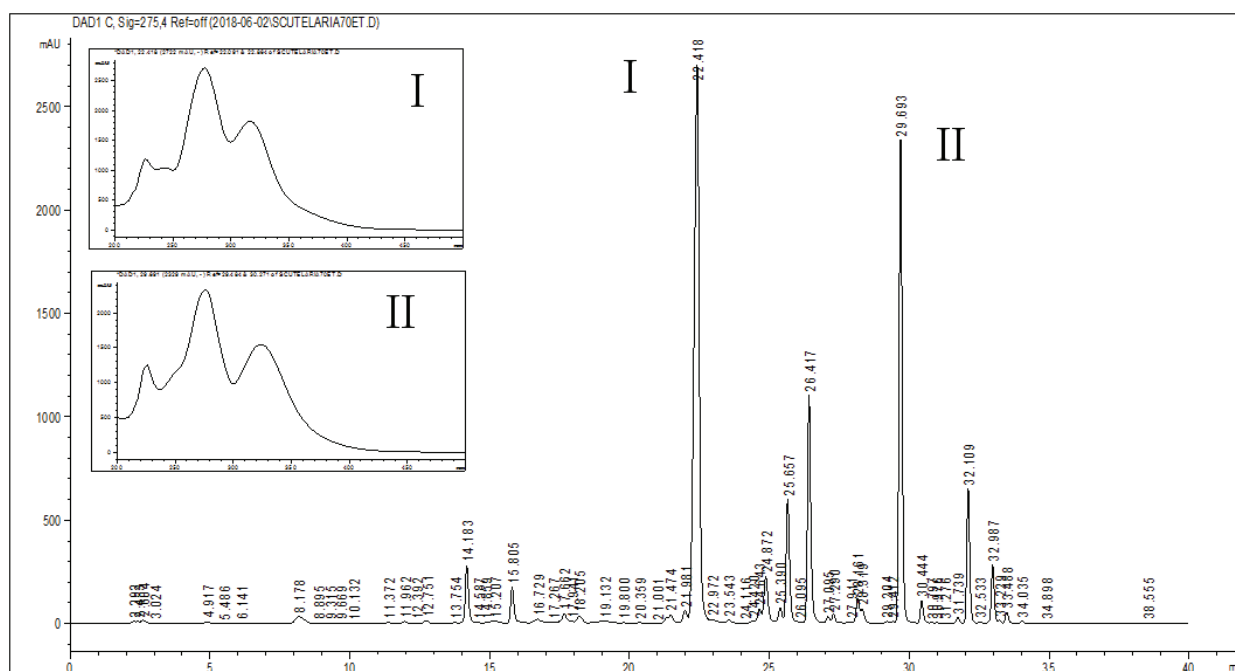


Рисунок 2 – Хроматограмма извлечения из корней шлемника байкальского

Примечание: аналитическая длина волны 275 нм; I – байкалин; II – байкалеин.

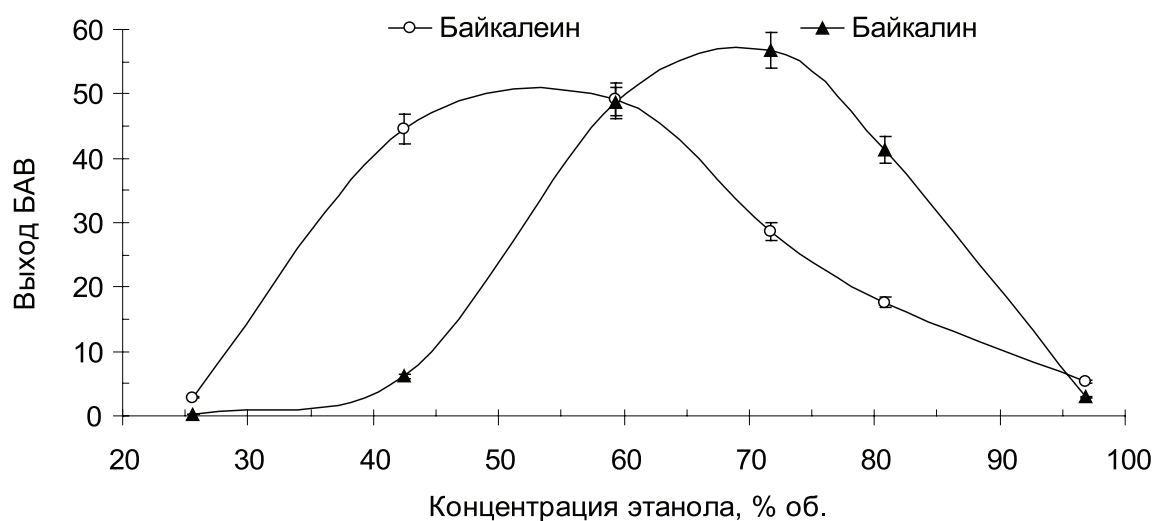


Рисунок 3 – Зависимость выхода байкалина и байкалеина от концентрации этанола

Из эмпирических графиков представленных на рис. 3, видно, что в условиях эксперимента ($13,3 \pm 0,2$ часа настаивания при температуре $24 \pm 1^\circ\text{C}$ и соотношении сырье:экстрагент 1:10 м/о), в этаноле 43 % об., значительная часть байкалина распадается до байкалеина. При этом выход байкалина в данный экстрагент составлял 6,2% от его первоначального содержания в сырье, а выход байкалеина составлял 44,5 % от его гипотетического содержания в сырье. Полученные значения дают возможность рассчитать процент превращенного байкалина, который составил 44,8%

$= \{100 \cdot [(10,9 - 1,89) \cdot 44,5 / 100] \cdot 44,5 / (270,2 - 14,8)\}$, т.е. почти половина байкалина распалась от его первоначального содержания в сырье. Вероятно его оставшаяся часть ($49\% = 100 - 44,8 - 6,2$), не растворилась в этаноле с данной концентрацией и осталась в сырье, что требует дополнительных исследований.

На полученных эмпирических кривых хорошо виден максимум выхода для байкалина в этанол $70 \pm 5\%$ об., и для байкалеина в этанол $53 \pm 10\%$ об. Интересно также отметить существование общей (изобестической) точки пересечения эмпирических кривых для

этаноло с концентрацией $62 \pm 3\%$ об., в которой наблюдается 50% значение выхода каждого компонента.

Кроме этого из графиков также видно, что байкалеин и байкалин в этанол с концентрацией ниже 30% об., и более 90% об., практически не переходят. В этаноле с концентрацией от 40 до 60% об., наблюдается максимальный выход байкалеина, который достигает величины 45–50% от его гипотетического содержания в сырье, что вероятно объясняется, как уже было отмечено выше, его неполной растворимостью в этаноле данной концентрации.

Из представленных выше данных можно предположить, что активность фермента бета-глюкуронидазы в корнях шлемника байкальского не подавляется

в присутствии этанола и имеет высокий уровень активности в этаноле с концентрацией от 30 до 90% об.

Следующий этап исследований был связан с изучением кинетики гидролиза байкалина в корнях шлемника байкальского при тех же условиях проведения процесса экстракции.

Для этого использовали в качестве экстрагента этанол 43 и 72% об. При этом нами было выдвинуто предположение, что гидролиз байкалина должен проходить по реакции первого порядка, поэтому экспериментальные данные в координатах $\ln C = f(t)$, должны хорошо аппроксимироваться линейным регрессионным уравнением.

Результаты обработки полученных данных представлены на рис. 4.

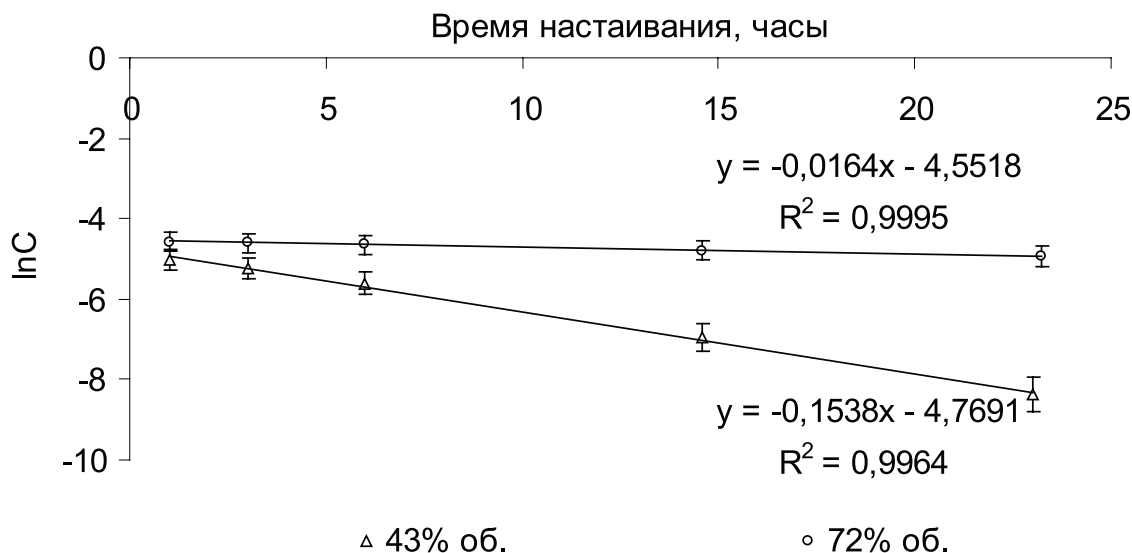


Рисунок 4 – Зависимость изменения концентрации байкалина в извлечении от времени настаивания с этанолом 43и 72% об., в координатах $\ln C = f(t)$

Как видно из рис.4, экспериментальные точки зависимости концентрации байкалина в извлечении от времени настаивания хорошо аппроксимируются линейным уравнением в предсказанных координатах (коэффициент детерминации более $R^2 > 0,99$, что говорит о функциональной зависимости между параметрами).

Следовательно, эксперимент подтвердил предположение относительно механизма гидролиза байкалина в корнях шлемника байкальского, который

подчиняется уравнению кинетики первого порядка. Интересно отметить, что этанол при этом влияет на энергетику процесса ферментативного гидролиза и замедляет его с повышением концентрации этанола в экстракционной смеси.

Полученные константы и некоторые величины, которые можно из них получить с точки зрения законов химической кинетики для реакции первого порядка приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Значения экспериментально найденных констант и некоторых производных показателей

Константа/показатель	Этанол 43% об.	Этанол 72% об.
Тангенс угла наклона регрессионной кривой, 1/ч (k)	0,15±0,02	0,0164±0,0007
Свободный член, b	-4,8±0,2	-4,6±0,1
Исходная концентрация байкалина, г/мл ($C_0=\exp[b]$)	0,0082±0,0004	0,0101±0,0002
Время полураспада байкалина, ч ($t_{1/2}=\ln 2/k$)	4,6±0,5	42,3±1,8

Как видно из данных приведенных в табл. 2, значения производного показателя - исходная концентрация байкалина в этаноле 43% и 72% об., близки, но статистически различаются друг от друга ($0,0082\pm 0,0004 < 0,0101\pm 0,0002$, г/мл). Более того, вычисленные значения меньше экспериментально найденного значения байкалина в сырье в 1,8 и 1,4 раза соответственно ($0,0148\pm 0,0007$ г/мл). Данные несоответствия требуют дополнительных экспериментальных исследований и теоретического объяснения.

Интересно отметить, что производный показатель время полураспада байкалина в этаноле с концентрацией 43 % об., на порядок меньше чем в этаноле с концентрацией 72% об. ($4,6\pm 0,5 < 42,3\pm 1,8$ ч).

Полученные значения времени полураспада байкалина показывают, что для получения экстракта с максимальным содержанием байкалина и минимальным содержанием байкалеина целесообразно применять технологию быстрой экстракции (в течение 1–2 часов), а также использовать этанол с концентрацией 70–80% об. В случае же необходимости выделения байкалеина рекомендуется применять настаивание не менее 12 часов и использовать этанол с концентрацией от 30 до 60% об.

В целом полученные результаты позволяют описать кинетику гидролиза байкалина в рамках законов химической кинетики и катализа.

Более того, для изучения влияния вида и состава экстрагента на выход байкалина и его гидролиз, следует использовать также законы физической химии и дополнительные исследования, которые позволят создать более полную математическую модель с введением понятия энергии активации процесса гидролиза.

Данные результаты могут быть использованы для развития технологии выделения байкалина или байкалеина из корней шлемника байкальского.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучена кинетика гидролиза байкалина во время его экстракции из корней шлемника байкальского с помощью этанола с концентрацией 43 и 72% об. Установлено, что процесс гидролиза байкалина хорошо описывается кинетическим уравнением первого порядка. Найденны константы процесса гидролиза байкалина во время его экстракции из корней шлемника байкальского с помощью этанола различной концентрации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Попова Н.В., Литвиненко В.И., Куцанян А.С. Лекарственные растения мировой флоры: энциклопед. справочник. – Харьков: Діса плюс, 2016. – 540 с.
2. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 3. – Geneva: World Health Organization, 2007. – 390 p.
3. Li C., Lin G., Zuo Z. Pharmacological effects and pharmacokinetics properties of Radix Scutellariae and its bioactive flavones // Biopharmaceutics & Drug Disposition. – 2011. – Vol. 32(8). – 427–445. DOI: 10.1002/bdd.771.
4. Bie B. Baicalein, a Natural Anti-Cancer Compound, Alters MicroRNA Expression Profiles in Bel-7402 Human Hepatocellular Carcinoma Cells / B. Bie, J. Sun, J. Li, Y. Guo, W. Jiang, C. Huang, J. Yang, Z. Li // Cell Physiol Biochem. – 2017. – Vol. 41(4). – P. 1519–1531. DOI: 10.1159/000470815. Epub 2017 Mar 24.
5. Sowndhararajan K. Neuroprotective and Cognitive Enhancement Potentials of Baicalin: A Review / K. Sowndhararajan, P. Deepa, M. Kim, S.J. Park, S. Kim // Brain Sciences. – 2018. – Vol. 8(6). – P. 104. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci8060104>
6. Shi H. Baicalin from *Scutellaria baicalensis* blocks respiratory syncytial virus (RSV) infection and reduces inflammatory cell infiltration and lung injury in mice / H. Shi, K. Ren, B. Lv, W. Zhang, Y. Zhao, R.X. Tan, E. Li // Scientific Reports. – 2016. – N 6. – P. 35851. DOI: 10.1038/srep35851
7. Zhang X.W. Protective effects of the aqueous extract of *Scutellaria baicalensis* against acrolein-induced oxidative stress in cultured human umbilical vein endothelial cells / X.W. Zhang, W.F. Li, W.W. Li, K.H. Ren, C.M. Fan, Y.Y. Chen, Y.L. Shen // Pharm Biol. – 2011. – N 49. – P. 256–261. DOI: <https://doi.org/10.3109/13880209.2010.501803>
8. Gasiorowski K. Flavones from root of *Scutellaria baicalensis* Georgi: drugs of the future in neurodegeneration? / K. Gasiorowski, E. Lamer-Zarawska, J. Leszek, K. Parvathaneni, B.B. Yendluri, Z. Blach-Olszewska, G. Aliev // CNS Neurol Disord Drug Targets. – 2011. – N 10. – P. 184–191. DOI: <https://doi.org/10.2174/187152711794480384>
9. Li-Weber M. New therapeutic aspects of flavones:

- the anticancer properties of *Scutellaria* and its main active constituents Wogonin, Baicalein and Baicalin // *Cancer Treat Rev.* – 2009. – N 35. – P. 57–68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.09.005>
10. Kumagai T. *Scutellaria baicalensis*, a herbal medicine: anti-proliferative and apoptotic activity against acute lymphocytic leukemia, lymphoma and myeloma cell lines / T. Kumagai, C.I. Muller, J.C. Desmond, Y. Imai, D. Heber, H.P. Koeffler // *Leuk Res.* – 2007. – N 31. – P. 523–530. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2006.08.019>
11. Himeji M. Difference of growth-inhibitory effect of *Scutellaria baicalensis*-producing flavonoid wogonin among human cancer cells and normal diploid cell / M. Himeji, T. Ohtsuki, H. Fukazawa, M. Tanaka, S. Yazaki, S. Ui, K. Nishio, H. Yamamoto, K. Tasaka, A. Mimura // *Cancer Lett.* – 2007. – N 245. – P. 269–274. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.01.011>
12. Huang S.T. Wogonin, an active compound in *Scutellaria baicalensis*, induces apoptosis and reduces telomerase activity in the HL-60 leukemia cells / S.T. Huang, C.Y. Wang, R.C. Yang, C.J. Chu, H.T. Wu, J.H. Pang // *Phytomedicine.* – 2010. – N 17. – P. 47–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.06.005>
13. Ozmen A. In vitro anti-leukemic activity of the ethno-pharmacological plant *Scutellaria orientalis* ssp. *carica* endemic to western Turkey / A. Ozmen [et al.] // *Phytomedicine.* – 2010. – N 17. – P. 55–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.06.001>
14. Ikezoe T. Baicalin is a major component of PC-SPES which inhibits the proliferation of human cancer cells via apoptosis and cell cycle arrest / T. Ikezoe, S.S. Chen, D. Heber, H. Taguchi, H.P. Koeffler // *Prostate.* 2001. – N 49. – P. 285–292. DOI: <https://doi.org/10.1002/pros.10024>
15. Ciesielska E., Gwardys A., Metodiewa D. Anticancer, antiradical and antioxidative actions of novel Antoksyd S and its major components, baicalin and baicalein // *Anticancer Res.* – 2002. – Vol. 22(5). – P. 2885–2891.
16. Ciesielska E. In vitro antileukemic, antioxidant and prooxidant activities of Antoksyd S (C/E/XXI): a comparison with baicalin and baicalein / E. Ciesielska, M. Wolszczak, B. Gulanowski, A. Szulawska, A. Kochman, D. Metodiewa // *In Vivo.* – 2004. – Vol. 18(4). – P. 497–503.
17. Lin X.C. Inhibitory effect and its kinetic analysis of baicalein on recombinant human protein kinase CK2 holoenzyme / X.C. Lin, X.G. Liu, X.W. Chen, W.Z. Chen, N.C. Liang // *Ai Zheng.* – 2004. – Vol. 23(8). – P. 874–878.
18. Chen Y.J. Baicalein Triggers Mitochondria-Mediated Apoptosis and Enhances the Antileukemic Effect of Vincristine in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia CCRF-CEM Cells / Y.J. Chen, C.S. Wu, J.J. Shieh, J.H. Wu, H.Y. Chen, T.W. Chung, Y.K. Chen, C.C. Lin // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2013. Vol. 2013. – P. 124747. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/124747>
19. Yu C. Different extraction pretreatments significantly change the flavonoid contents of *Scutellaria baicalensis* / C. Yu, F. Qu, Y. Mao, D. Li, Z. Zhen, R. Nass, T. Calway, Y. Wang, C.S. Yuan, C.Z. Wang // *Pharm Biol.* – 2013. – Vol. 51(10). – P. 1228–1235. DOI:10.3109/13880209.2013.784922
20. Li J.H., Wang L.S., Zou J.M. Study on degradation of baicalin by endogenous enzymes in water extraction of *Scutellaria baicalensis* // *Chin Trad Herb Drugs.* – 2009. – N 40. – P. 397–400.
21. Sasaki K. Molecular characterization of a novel beta-glucuronidase from *Scutellaria baicalensis* Georgi. / K. Sasaki, F. Taura, Y. Shoyama, S. Morimoto // *J Biol Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 27466–27472.
22. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Том I. – Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018.
23. Zhilyakova E.T. Studying the polyphenolic structure of *Laurus Nobilis* L. leaves / E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov, D.I. Pisarev, A.Y. Malyutina, N.N. Boyko // *Indo Am. J. Pharm. Sci.* – 2017. – Vol. 4(9). – P. 3066–74. DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.910685>

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают свою искреннюю благодарность Литвиненко Василию Ивановичу, д.хим.н., проф., заведующему лабораторией химии и технологии фитохимических препаратов государственного предприятия «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции», г. Харьков, Украина за предоставление стандартных веществ.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Результаты получены в рамках выполнения государственного задания № 12.6429.2017/БЧ «Комплексные исследования объектов растительного происхождения в процессе создания ряда целевых лекарственных форм для проктологии».

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРЫ

Бойко Николай Николаевич – кандидат фармацевтических наук, доцент, младший научный сотрудник лаборатории технологии лекарств, доцент кафедры фармацевтической технологии ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. ORCID: 0000-0001-9222-2935. E-mail: boykoniknik@gmail.com

Писарев Дмитрий Иванович – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры общей химии ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. ORCID: 0000-0002-2996-7712. E-mail: pisarev@bsu.edu.ru

Жилякова Елена Теодоровна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГАОУ ВО НИУ «Белгородский государственный университет» Минобрнауки России. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Малютина Анастасия Юрьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры общей химии ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. ORCID: 0000-0001-6170-2151. E-mail: malyutina_a@bsu.edu.ru

Новиков Олег Олегович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий Центра коллективного пользования (научно-образовательный центр) «Центр контроля качества лекарств», ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID: 0000-0003-3145-6783. E-mail: ole9222@yandex.ru

Бочарникова Марина Анатольевна – аспирант 3 года обучения кафедры общей химии ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. ORCID: 0000-0003-3524-848X. E-mail: bocharnikova_m@bsu.edu.ru